

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-356466

(43) 公開日 平成4年(1992)12月10日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 215/20		7019-4C		
A 6 1 K 31/47	A D U	7252-4C		
	A G A			
C 0 7 D 401/12	2 1 5	8829-4C		
405/12	2 1 5	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平3-25082

(22) 出願日 平成3年(1991)1月28日

(71) 出願人 000003126

三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(71) 出願人 000173588

財団法人癌研究会

東京都豊島区上池袋1丁目37番1号

(71) 出願人 591031452

鶴尾 隆

神奈川県南足柄市塚原4828-15

(72) 発明者 深澤 信幸

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学

株式会社内

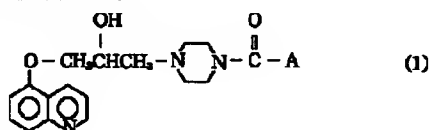
(74) 代理人 弁理士 若林 忠

最終頁に続く

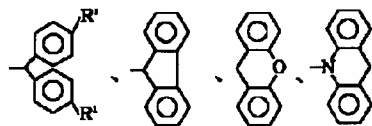
(54) 【発明の名称】 新規キノリン誘導体及びそれを有効成分として含有する制癌剤効果増強剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式 (1)



(式中Aは



を表わし、

R' はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表わす) で表わされる化合物を含有する制癌効果増強剤。

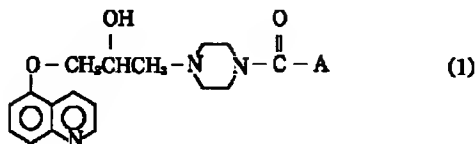
【効果】 上記化合物は耐性癌に対し強い制癌効果増強作用を有し、副作用が少ない。

BEST AVAILABLE COPY

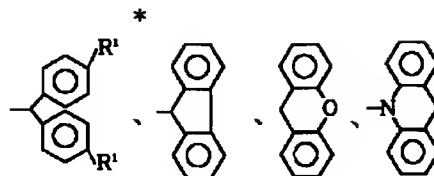
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)で表わされる化合物及びその塩。

【化1】



(式中Aは

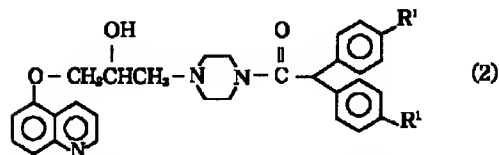


を表わす。

ここでR¹ はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表わす。)

【請求項2】 下記一般式(2)で表わされる請求項1に記載の化合物。

【化3】



(式中R¹は一般式(1)と同じ意味を表わす。)

【請求項3】 一般式(1)で表わされる化合物が5-[3-{4-(フルオレン-9-カルボニル)ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリンである請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 一般式(1)で表わされる化合物が5-[3-{4-(キサンテン-9-カルボニル)ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリンである請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 一般式(1)で表わされる化合物が5-[3-{4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-カルボニル)ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリンである請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 請求項1に記載された一般式(1)で表わされる化合物及びその塩を有効成分として成る制癌剤効果増強剤。

【請求項7】 制癌剤が非代謝拮抗剤である請求項6に記載の制癌剤効果増強剤。

【請求項8】 非代謝拮抗剤がピンクリスチン、アドリアマイシンまたはエトポシドである請求項7に記載の制癌剤効果増強剤。

【請求項9】 制癌剤効果増強剤が錠剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、乳化剤、カプセル剤またはシロップ剤である経口投与剤であるかまたは注射剤、座剤、輸液用等張液である請求項6に記載の制癌剤効果増強剤。

*【化2】

【請求項10】 5-(2, 3-エポキシプロポキシ)キノリンと相当するアミン誘導体を熱的あるいは塩基存在下反応させることにより一般式(1)の化合物を合成する方法。

【発明の詳細な説明】

20 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規化合物およびそれを有効成分として含有する制癌剤効果増強剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 癌患者は年々増加し、わが国においては癌による死亡率が第一位を占め、社会的に癌の治療に対する関心は高い。

【0003】 癌の治療に対する制癌剤の研究開発は従来から活発に行われており、臨床的にも種々の制癌剤が癌の治療に用いられている。その効果は年々着実に改善されつつあるが、多くの場合、癌の増殖を完全に抑制し、癌患者の生存を長期にわたり維持せしめるには必ずしも満足出来る効果は得られていない。また、複数の制癌剤の組み合わせ(多剤併用治療)による制癌剤効果増強の試みも、現在臨床的に多く行われている。しかし、この場合も癌の化学治療法としては不満足なものであり、新しい視点からの新しい癌治療剤の開発が切望されているところである。

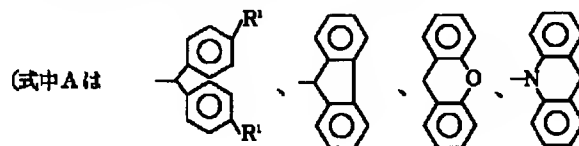
【0004】 このような事情において、一つの方法としては、一層強力な制癌剤の開発や、より選択的な目的臓器への制癌剤の輸送方法の開発等が考えられる。現在、これらの研究が世界各地においてなされているが、ますますその困難度を増しているのが現状である。一方、重要な他の方法として、既存制癌剤の効果増強を試みる方法がある。特に、临床上、癌化学治療法における重大な問題である薬剤耐性癌に対する既存制癌剤の効果増強剤の開発は非常に重要な新しい癌治療方法と考えられる。この臨床での制癌剤に対する耐性化の背景は、必ずしも単純ではない。臨床における耐性には大きく分けて2つの局面が考えられる。第一は個々の癌患者にその原因が求められる場合であり、第二は癌細胞そのものに原因が

もとめられる場合である。近年この第二の場合における耐性の機作が分子レベルで解明されつつあり、これに対する治療方法も検討されて来つつある。すなわち、最近、多剤耐性を担う遺伝子が分離され、この遺伝子は多剤耐性細胞に発現する膜蛋白質、P糖蛋白質 (p-glycoprotein) の遺伝子であることが明らかとなった。P糖蛋白質は制癌剤の細胞外排出の機能をもった蛋白質である事が推定され、多剤耐性機構において中心的役割を担う蛋白質であると考えられる。また、固型癌などのもともと制癌剤の効きにくい癌にも一部共通の機作が示唆されている。

【0005】すなわち、多くの制癌剤の細胞膜を通過し、細胞内でその効果を発現するが、耐性癌細胞においては、このP-糖蛋白質の働きにより流入した制癌剤が細胞外へ排出され、癌細胞内の薬物濃度が低く保たれている。その結果、制癌剤の効果が発現されにくいと考えられる。

【0006】よって、本発明者等は、例えばP-糖蛋白質の働きを抑え、制癌剤の癌細胞からの流出を阻害する物質は、制癌剤効果増強作用を有し、特に耐性の克服に有効であり、新しい癌化学療法剤として成り得ると考える。

【0007】事実、鶴尾等はベラバルミール等のカルシウム拮抗剤が制癌剤の癌細胞からの流出を阻止し、よって耐性癌に対し併用によってin vitroおよびin vivoで*



を表わす。

ここでR¹ はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表わす。) で表わされる化合物及びその塩 (以下、本発明化合物という。)、それらを有効成分として含有する制癌剤効果増強剤およびそれらを製造する方法である。

【0012】ここで挙げているハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などを意味する。また、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などを意味する。また、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などを意味する。

【0013】また、本発明化合物のうち塩としては、塩酸、硫酸等の無機酸または酢酸、惨酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸による塩が挙げられる。また、本発明化合物はその構造の中に不斉炭素有している為、光学異性体が存在するが、本発明化合物はこれらすべてを含有するものとする。好ましい化合物としては次のものを挙げる事ができる。

【0014】

*アドリアマシニン、ピンクリスチン等の制癌剤の効果を増強させる作用を有する事を見出している。しかし、これらカルシウム拮抗剤を臨床的に癌患者に使用する場合、血圧の低下、不整脈の誘発等の副作用が出現し、癌治療剤としては大きな問題となっている。よって耐性癌に対しより強い制癌剤効果増強作用を有し、より副作用の少ない薬剤が望まれていた。

【0008】

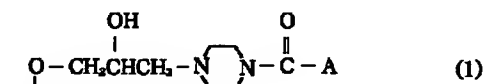
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は耐性癌に対しより強い制癌剤効果増強作用を有し、より副作用の少ない薬剤を提供することである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の観点に鑑み鋭意検討した結果、特定の化合物が耐性癌に対し、強い制癌剤効果増強作用を示し、かつ低毒性・低副作用を有する事を見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、一般式 (1)

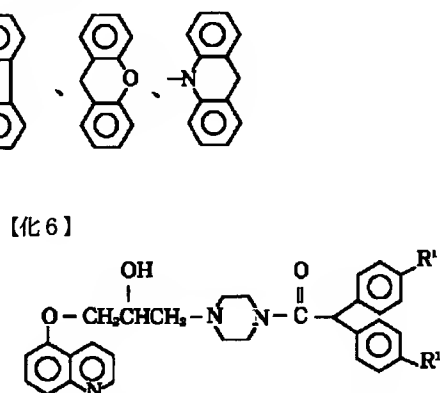
【0010】

【化4】



【0011】

【化5】



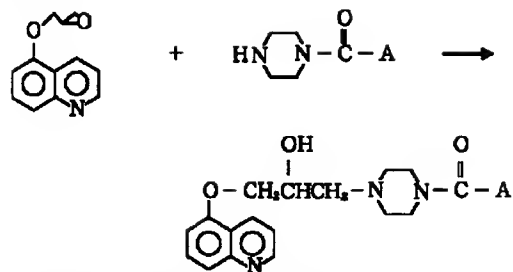
【化6】

(式中R¹は一般式 (1) と同じ意味を表わす。) 5-[3-{4-(フルオレン-9-カルボニル) ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ] キノリン、5-[3-{4-(キサンテン-9-カルボニル) ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ] キノリン、5-[3-{4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン-5-カルボニル) ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ] キノリン。

【0015】次に本発明の合成法であるが、次式に表わされる5-(2, 3-エポキシプロポキシ) キノリンと相当するアミン誘導体を熱的、あるいは塩基存在下反応させ本発明の一般式 (1) の化合物を得る事ができる。

【0016】

【化7】



ここに熱的とは室温から溶媒の沸点までを意味し、溶媒としてはアルコール、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒が使用される。また、塩基としては、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビスクロウンデセン等の有機塩基を表わす。

【0017】本発明化合物の耐性癌に対する制癌剤効果増強作用は、ヒト卵巣癌細胞のアドリアマイシン耐性株2780ADまたは、ヒト骨髄性白血病細胞のアドリアマイシン耐性株K562/ADMを用い、その細胞内への制癌剤取り込み増強効果および制癌剤の作用増強効果によって証明される。すなわち、本発明化合物は、実施例で詳しく述べるが、いずれも顕著な制癌剤取り込み増強効果および制癌剤作用増強効果を示した。

【0018】また、本発明化合物又はその塩と併用する制癌剤としては、特に制限はないが好ましいものとしては非代謝拮抗剤である、アンスラサイクリン系抗生物質、例えばアドリアマイシン、ダウノマイシン、アクラシノマイシンA；アクチノマイシン系抗生物質、例えばアクチノマイシンC、アクチノマイシンD；クロモマイシン系抗生物質、例えばミスラマイシン、トヨマイシン；ピンカアルカロイド、例えばピンクリスチン、ピンプラスチン；メイトンシン類；ポドフィロトキシン誘導体、例えばVP16-213；ホモハリントニン；アングウィデイン；プルセアンチン；ネオカルチノスタチン；アンスラマイシン；マイトマイシンC；シスプラチン誘導体等である。

【0019】本発明化合物およびその塩の投与方法としては、制癌剤の投与に際して同時及びその前後に、制癌剤と配合または別々に投与する事が出来る。すなわち、本発明化合物およびその塩は、単独で各種の投与方法に準じた製剤とし、各種の制癌剤とそれぞれ別個に投与することも出来るが、両者を予め配合しておき、これ等を各種の投与方法に準じた製剤とした後に投与することもできる。投与方法としては、投与対象の症状、制癌剤の性状等により当然異なるが、成人1人当たり1~1000mgを1回または数回に分割し、錠剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口投与剤、または注射剤、座剤、輸液用等張液等の非経口投与剤として投与

できる。

【0020】例えば錠剤とする場合、吸着剤としては結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸等を用い、賦形剤としてはトウモロコシデンプン、乳糖、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等が用いられる。また、注射剤とする場合、化合物の水溶液または、綿実油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、オリーブ油等を用いた懸濁性水溶液、さらにはHCO-60等の界面活性化剤等を用いた乳濁液として使用される。なお、制癌剤の投与法は、各々の制癌剤で選択されている各種の投与法をそのまま用いる事が出来る。

【0021】

【発明の効果】本発明化合物は、制癌剤の癌細胞からの流出を強く阻害し、しかも毒性が低く、血圧低下等の副作用が非常に少ない特性を有する。

【0022】したがって、本発明化合物は制癌剤に低感受性の癌細胞や制癌剤への耐性を獲得した癌細胞に対して有効であり、現在、行き詰まっている癌化学療法に新しい治療法を提供しうるものである。

【0023】

【実施例】以下に本発明を実施例にて示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

5-[3-{4-(α , α -ビス(4-メトキシフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン

a) α , α -ビス(4-メトキシフェニル)酢酸2.5gを塩化チオニル3.56gに加え6時間加熱還流を行った。ついで過剰の塩化チオニルを減圧留去し、 α , α -ビス(4-メトキシフェニル)酢酸クロリドの粗生成物を2.8g得た。NMR δ_{ppm} (CDCl₃): 3.75 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.73~6.9 (m, 4H), 7.08~7.38 (m, 4H)

b) N-ホルミルピペラジン1.27gとトリエチルアミン1.58mlをクロロホルム7mlに加えた。ついで、上記合成の酸クロリド2.8gのクロロホルム5ml溶液を水冷下滴下し、室温で1夜放置した。さらに、0.3NHCl水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和NaHCO₃水で2回洗浄し、乾燥・濃縮し、4-{ α , α -ビス(4-メトキシフェニル)アセチル}-1-ホルミルピペラジンの粗生成物を3.5g得た。NMR δ_{ppm} (CDCl₃): 3.44~3.53 (m, 4H), 3.67~3.74 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 5.09 (s, 1H), 6.84 (d, 4H), 7.11 (d, 4H)

c) 上記合成により得られたホルミルピペラジン体3.5gをCHCl₃10mlに溶解し、12%HCl/MeOH溶液を15ml加えた。1夜放置し、飽和NaHCO₃水を加え、CHCl₃で抽出し、乾燥・濃縮し残渣をシリカゲルカラムで精製(CHCl₃:MeOH=

2.5 : 1) し、N- [α, α-ビス (4-メトキシフェニル) アセチル] ピペラジンを1.65g得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.5~2.8 (m, 4H)、3.3~3.6 (m, 4H)、3.70 (s, 6H)、4.98 (s, 1H)、6.62~7.20 (m, 8H)

d) 上記によって合成されたピペラジン体1.60gと5-(2, 3-エポキシプロポキシ)キノリン1.12gをエタノール15.6ml中に溶解し、3時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラム (CHCl₃ : MeOH=アンモニア水=500 : 10 : 1) で精製し、表記化合物を1.86g得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.17~2.22 (m, 1H)、2.43~2.48 (m, 2H)、2.59~2.69 (m, 3H)、3.49 (br. s, 1H)、3.47~3.51 (m, 2H)、3.73~3.78 (m, 2H)、4.13~4.24 (m, 3H)、5.09 (s, 1H)、6.85 (m, 1H)、7.1 (m, 3H)、7.36 (m, 1H)、7.60 (m, 1H)、7.71 (m, 1H)、8.54 (m, 1H)、8.90 (m, 1H)

IR $\nu_{cm^{-1}}$ (neat) : 3401、2934、1644、1510、1463、1249、1177、1096、1033、800、754

[0024] 実施例2

5-[3-{4-(キサンテン-9-カルボニル) ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン

a) キサンテン-9-カルボン酸2.44gを用いて実施例1-a)に従って反応し、キサンテン-9-カルボン酸クロライドの粗生成物を2.62g得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 5.35 (s, 1H)、7.06~7.30 (m, 8H)

b) 上記合成の酸クロライド2.62gを用いて実施例1-b)に従って反応し、1-ホルミル-4-(キサンテン-9-カルボニル)ピペラジンの粗生成物を3.91g得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.94~3.80 (m, 8H)、5.45 (s, 1H)、6.97~7.25 (m, 8H)、7.84 (s, 1H)

c) 上記によって合成されたホルミルピペラジン体3.91gを用いて実施例1-c)に従って反応し、N-(キサンテン-9-カルボニル)ピペラジン2.38g得た。

m. p. 146.1~147.5℃

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.20~2.80 (m, 4H)、3.00~3.50 (m, 4H)、5.35 (s, 1H)、6.90~7.2 (m, 8H)

d) 上記によって合成されたピペラジン体1.03gを用いて実施例1-d)に従って反応し、表記化合物を

0.876g得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 1.97 (br. s, 1H)、2.17 (br. s, 1H)、2.47~2.63 (m, 4H)、3.28~3.33 (m, 2H)、3.69~3.73 (m, 2H)、4.07~4.17 (m, 3H)、5.46 (s, 1H)、6.8~7.7 (m, 8H)、8.52 (d, 1H)、8.90 (d, 1H)

IR $\nu_{cm^{-1}}$ (KBr) : 3188、2933、1630、1579、1457、1260、795、720

[0025] 実施例3

5-[3-{4-(α, α-ビス (4-フロロフェニル) アセチル) ピペラジン}-1-イル]-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン

a) α, α-ビス (4-フロロフェニル) 酢酸440mgを用いて実施例1-a)に従って反応し、α, α-ビス (4-フロロフェニル) アセチルクロライドの粗生成物を0.46g得た。ついで実施例1-b)に従って反応し、4-(α, α-ビス (4-フロロフェニル) アセチル-1-ホルミルピペラジンの粗生成物を0.63g得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.8~3.7 (m, 8H)、5.23 (s, 1H)、6.80~7.26 (m, 8H)、7.95 (s, 1H)

b) 上記によって合成されたホルミルピペラジン体の0.63gを用いて実施例1-c)に従って反応し、α, α-(4-フロロフェニル)アセチルピペラジンを265mg得た。

m. p. 116.5~117.5℃

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.5~3.0 (m, 1H)、3.36~3.8 (m, 4H)、5.75 (s, 1H)、6.8~7.4 (m, 8H)

c) 上記によって合成されたピペラジン体203mgを用いて実施例1-d)に従って反応し、表記化合物を274mg得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.26 (m, 1H)、2.44~2.51 (m, 2H)、2.57~2.7 (m, 3H)、3.34 (br. s, 1H)、3.45~3.5 (m, 2H)、3.7~3.75 (m, 2H)、4.11~4.25 (m, 3H)、5.17 (s, 1H)、6.86~7.72 (m, 12H)、8.54 (m, 1H)、8.90 (m, 1H)

IR $\nu_{cm^{-1}}$ (KBr) : 3215、2924、2812、1642、1507、1460、1158、1221、803

[0026] 実施例4

5-[3-{4-(フルオレン-9-カルボニル) ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン

フルオレン-9-カルボン酸2.1gを用いて実施例1

に従って単離することなく反応し、表記化合物を90mg得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.2~3.3 (m, 10H)、4.0~4.5 (m, 3H)、5.10 (s, 1H)、6.88 (d, 1H)、7.4~7.6 (m, 9H)、7.82 (d, 2H)、8.62 (d, 1H)、8.83 (t, 1H)

IR $\nu_{cm^{-1}}$ (KBr) : 3424、1636、1445、1266、1096、803、741

【0027】実施例5

5-[3-{4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボニル)ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン a) 無水ピペラジン20gを100mlのジオキサンに加え、ついでイミノジベンジル-5-カルボニルクロリド10gを加えた。4時間加熱還流したのち溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えたのちCHCl₃で抽出した。乾燥濃縮後、シリカゲルカラム (CHCl₃:MeOH=10:1) で精製し、N-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボニル) 20

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 1.79 (s, 1H)、2.70 (t, 4H)、3.15 (s, 4H)、3.31 (q, 4H)、7.07~7.26 (m, 6H)、7.45 (dd, 2H)

IR $\nu_{cm^{-1}}$ (KBr) : 3400、2840、1640、1480、1440、1400、1280、1250

b) 上記によって合成されたピペラジン体2.15gを用いて実施例1-d)に従って反応し、表記化合物を2.9g得た。

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) : 2.32~2.39 (m, 2H)、2.53~2.61 (m, 4H)、3.15 (s, 4H)、3.32~3.44 (m, 4H)、4.11~4.22 (m, 3H)、6.86 (d, 1H)、7.09~7.21 (m, 6H)、7.34~7.71 (m, 5H)、8.55 (dd, 1H)、8.91 (dd, 1H)

IR $\nu_{cm^{-1}}$ (KBr) : 3400、1640、1595、1490、1415、1380、1280

【0028】試験例1 薬剤耐性癌細胞内への抗癌剤取り込み増強効果

ヒト卵巣癌細胞A2780のアドリアマイシン耐性株2780AD (A. M. Roganら, Science, 224巻, 994-996頁, 1984年)を5%牛胎児血清を含むRPMI-1640培養液中に 1×10^6 個/ml懸濁し、直径16cm、24穴のマルチウェル培養プレートに1穴あたり1mlの癌細胞懸濁液を播種し、5%CO₂、37℃で培養した。24時間後に培養液を20nM 3H-ピンクリスチン (1×10^4 dpm/pmol)、5%牛胎児血清、10mMヘブス緩衝液を含むRPMI-1640培養液0.5mlと交換した。DMSOに溶解した後、生理リン酸緩衝液で希釈した被験化合物を5 μ l加え (反応液中濃度は1.0または10.0 μ g/ml)、5%CO₂、37℃で2時間培養を続けた後、細胞を冷却した生理リン酸緩衝液で洗浄した。これを0.5mlの0.2N NaOHを加え、バイアルに移し、56℃で30~60分間温浴し、細胞を溶解させた。アシッド・アクアゾール2を4ml加え、液体シンチレーションカウンターで細胞内に取り込まれた3H-ピンクリスチンの量を測定した。

【0029】効果は薬物無処理の対照群に取り込まれたピンクリスチンの量を100として、薬物処理群に取り込まれたピンクリスチンの量を百分率(%)で表わした。結果を表1に示す。

【0030】

【表1】

化合物 (実施例番号)	3H-ピンクリスチン蓄積率 (%)	
	化合物濃度 1 μ g/ml	化合物濃度 10 μ g/ml
対照群	100	100
1	489	411
2	898	824
3	658	715
4	533	908
5	643	760

【手続補正書】

【提出日】平成3年11月21日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

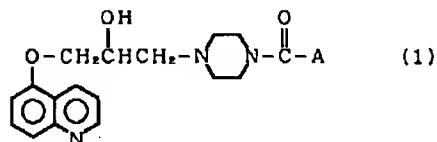
【補正方法】変更

【補正内容】

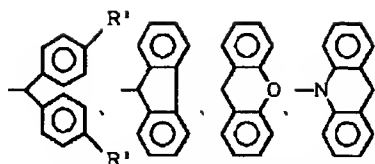
【請求項1】 一般式(1)で表される化合物又はその

塩。

【化1】



(式中Aは
【化2】



を表わす。ここでR¹ はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表わす。)

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項6

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項6】 請求項1に記載された一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を有効成分として成る制癌剤効果増強剤。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

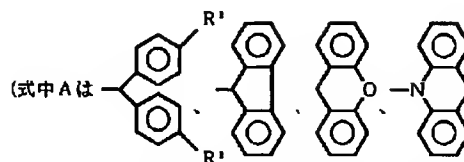
【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】

【化5】



を表わす。ここでR¹ はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表わす。) で表わされる化合物又はその塩 (以下、本発明化合物という。)、それらを有効成分として含有する制癌剤効果増強剤およびそれらを製造する方法である。

フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 常司

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学
株式会社内

(72)発明者 中島 由紀

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学
株式会社内

(72)発明者 矢野 理

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井東圧
化学株式会社内

(72)発明者 佐藤 若生

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井東圧
化学株式会社内

(72)発明者 鶴尾 隆

神奈川県南足柄市塚原4828-15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.